

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 3 月 25 日 (25.03.2004)

PCT

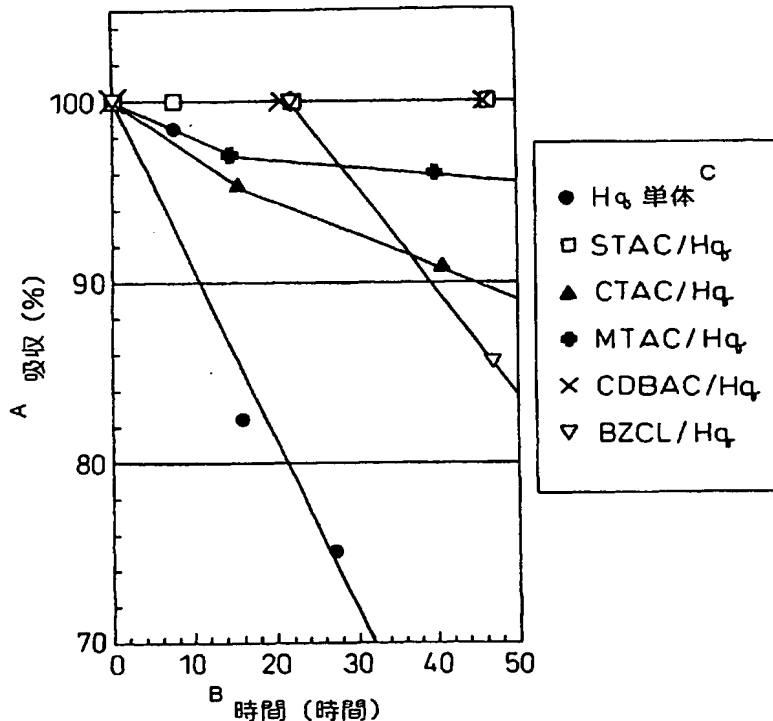
(10) 国際公開番号
WO 2004/024116 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 7/48, 7/00 (72) 発明者; および
(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/011590 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大橋 裕二
(22) 国際出願日: 2003 年 9 月 10 日 (10.09.2003) (OHASHI, Yuji) [JP/JP]; 〒152-8550 東京都目黒区大
(25) 国際出願の言語: 日本語 岡山 2-12-1 東京工業大学内 Tokyo (JP). 飯村 菜穂子
(26) 国際公開の言語: 日本語 (IIMURA, Nahoko) [JP/JP]; 〒950-2076 新潟県新潟市
(30) 優先権データ: 特願2002-264636 2002 年 9 月 10 日 (10.09.2002) JP 上新栄町 5-1 3-2 新潟薬科大学内 Niigata (JP).
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 財団法人 (74) 代理人: 青木 篤, 外 (AOKI, Atsushi et al.); 〒105-8423
理工学振興会 (THE CIRCLE FOR THE PROMO- 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号虎ノ門37森ビ
TION OF SCIENCE AND ENGINEERING) [JP/JP]; 〒 ル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
152-8550 東京都目黒区大岡山 2-1 2-1 Tokyo (JP). (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[続葉有]

(54) Title: WHITENING AGENT CONTAINING CRYSTALLINE MOLECULAR COMPLEX OF HYDROQUINONE WITH SURFACTANT

(54) 発明の名称: ハイドロキノンと界面活性剤の結晶性の分子錯体を含む美白剤



A...ABSORPTION (%)
B...TIME (H)
C...Hq ALONE

の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが

(57) Abstract: It is intended to provide a hydroquinone-containing whitening agent showing a high storage stability and the sustained-release of hydroquinone, a process for producing the whitening agent, and a method of whitening the skin with the use of the whitening agent. The above-described whitening agent is characterized by containing a crystalline molecular complex comprising hydroquinone or its derivative with a surfactant and, owing to the formation of the molecular complex, the storage stability to heat, oxygen or light of the hydroquinone-containing whitening agent as described above being improved and hydroquinone being released in a sustained state so that the whitening effect of the whitening agent can be sustained.

(57) 要約: 保存安定性が高く、かつ、ハイドロキノン徐放性のハイドロキノン含有美白剤、上記美白剤の製造方法、及び上記美白剤による皮膚の美白方法を提供する。本発明に係る美白剤は、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤であって、上記分子錯体の

[続葉有]



LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

ハイドロキノンと界面活性剤の結晶性の分子錯体を含む美白剤

技術分野

本発明は、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする前記美白剤に、美白剤の製造方法に、美白剤の製造における上記界面活性剤の使用に、並びに上記美白剤を色素沈着皮膚に適用することによる上記皮膚の美白方法に関する。

背景技術

皮膚のしみやあざ又は日焼けの発生機序として、ホルモンの異常や日光からの紫外線の刺激が原因となってメラニン色素が形成され、このように形成されたメラニン色素が皮膚内に異常沈着すると考えられている。しみやあざの治療法として、メラニンの生成を抑制する物質、例えば、ビタミンC、グルタチオン、システインなどを投与又は塗布する方法がある。しかしながら、これらの物質は、美白効果が極めて緩慢である。

一方、ハイドロキノン又はその誘導体は、上記物質とは異なり、美白効果が一般に認められている。しかしながら、ハイドロキノン又はその誘導体は、空気酸化等により変色しやすいため、化粧品中に配合することに問題がある。

ハイドロキノン (Hydroquinone ; 1, 4-Ben

z e n e d i o l ; 1, 4 - D i h y d r o x y b e n z e n e) は、図 1 に示す構造を有し、CA [123-31-9]、化審 3-543, $C_6H_6O_2 = 110.11$ 、融点 $170 \sim 171^\circ C$ 、沸点 $285 \sim 287^\circ C$ 、 $d_{1.332}$ 、白色結晶を呈する化学物質である。メタノール、エーテルに易溶、水に可溶、ベンゼン、酢酸エチルに難溶で、空気酸化により徐々に着色し、キンヒドロンを生成する。

欧米諸国で見られるハイドロキノン製品は、通常の化粧品原料を用いて製造されたクリーム等に美白成分であるハイドロキノンを 2～4% 含有させ、ハイドロキノン・クリームとして販売されている。その使用方法は制限付きで、例えば、ハイドロキノン・クリームはできるだけ夜間に使用するよう指示されていたり、昼間の使用には日焼け止めクリームの併用を指示されていたりする。すなわち、これは、ハイドロキノンの有する酸素や光の影響を受けやすいという性質について何ら対策が採られていないことを意味すると考えられる。ハイドロキノンの酸化等を避けるために出荷時に窒素を封入し、密閉遮光容器内に保存するという方法が採用されているようであるが、一旦開封してしまえば、その後の保存においては、酸素や光への暴露は免れない。酸化防止剤等の添加によりこれを回避することも教示されているが、これによって肌荒れを起こすケースもあることが報告されている。

大島らは、「ハイドロキノン外用剤による色素沈着症の治療」西日皮膚・42 巻 1 号・昭 55 において、第二次世界大戦後の一時期に化粧品メーカーの発売した薬効成分の中に含有されたハイドロキノン化合物はほとんどがハイドロキノン・モノベンジル・エーテル (MEHQ) であったこと、その後ハイドロキノンの長期使用により尋常白斑に似た白斑の発生、脱色斑などの治療上の副作用が相次

いで報告されたことにより、ハイドロキノン化合物は薬事法では昭和32年の薬事第534号により化粧品への配合が禁止されるに至ったことを記載している。したがって、ハイドロキノン製剤は我が国では製品として市販されていないが、米国ではEldoquin, Eldopaqueの名前でElder社より発売されていて、これにはハイドロキノンが2%含有されていることも記載している。大島らは、HQ外用剤が軟膏缶にて常温保存すると約2週間で完全に茶褐色となり、酸化防止の目的で3%のL-アスコルビン酸を加え、調製直後にチューブに入れることにより安定性が非常によくなったが、念のため冷蔵庫の扉裏にあるバター入れに保存し、できるだけ速やかに使用することにしたこと、そして過去3年間、治療に適用して変質による何らの副作用を経験していないことを報告している。

Patricia G, et al., "Cosmetics and dermatology: Bleaching creams" J Am Acad Dermatol. 5:143-147 (1981)は、ハイドロキノン含有美白クリームは、2～5%の濃度で有効・安全であるが、患者は日焼けからの保護や使用に関して厳しく指示されていることを記載している。そして内科医の処方による表在局所的コルチコステロイド、サリチル酸又はトレチノイン (tretinoin) の併用が、ハイドロキノン含有美白クリームの美白効果をかなり改善することを報告している。

植田らは、「ハイドロキノン軟膏の検討」医薬ジャーナルVol.20, No.10, pp.1929-1934 (1984)において、肝斑、雀卵斑、リール黒皮症、皮疹後の色素沈着に対し脱メラニン療法として、2%ハイドロキノン軟膏 (HQ軟膏) が用いられるが、HQは容易に自己酸化を行い黒褐色に変色し、使用に不便をきたしていたことを記載している。そして植田らは、酸化防止剤としてクエン酸と亜硫酸ナトリ

ウムの併用添加、あるいは酸性亜硫酸ナトリウムの単独添加により変色が防止でき長期保存に耐えることを報告している。

辛島らは、「ハイドロキノン軟膏の品質及び臨床評価」 JJSHP, Vol.24, No.7,8 (1988)において、HQ（和光純薬特級試薬）製剤は、光と空気により容易に自己酸化し褐色に変化するため、抗酸化剤として重亜硫酸ナトリウム、局方アスコルビン酸（VC）などが使用されているが、このVC添加によるHQ軟膏使用における皮膚アレルギーが報告されていることを記載している。そこで、辛島らは、各種基剤を用いたHQ軟膏及びVCを配合したHQ軟膏を調製し、製剤学的評価を行っている。そしてプラスチベース（大正製薬、PL）を基剤とするHQ軟膏は温度の影響を受けずに安定であったが、他の基剤局方親水軟膏（HP）及び局方吸水軟膏（Ab）ではいずれも経時的に着色したこと、そしてHP及びD-1-0（デカグリセリン・モノオレエート・ゲル）を基剤とするHQ軟膏は、VCの添加と4℃保存で着色が防止されたことを報告している。

松原らは、「（2）熱傷治療用軟膏剤および色素沈着治療用軟膏剤について」月刊薬事Vo.38, No.12 (1996)において、多くの施設においてハイドロキノン軟膏が色素沈着症に用いられていること、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテルは脱色作用が強すぎ、白斑を生じるという報告があり、現在ではハイドロキノンのみが臨床で用いられていることを記載している（非特許文献5参照）。また、ハイドロキノン軟膏の塗布により、日光に過敏な色素増加が見られる副作用もあるため注意が必要であることを記載している。

Noguchi K, et al., "Structures of complex crystals of alkyl ammonium salts with aromatic molecules" Mol. Cryst. Liq. Cryst., 1996, Vol.276, pp.185-191は、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（LTAC）とカテコールから成る及びLTAC

Cとハイドロキノンから成る分子錯体結晶のX線回折法による分析結果を記載している。しかしながら、ハイドロキノンの安定性に対する言及は全くなされていない。

吉村らは、「レチノール酸を用いた炎症後色素沈着の治療」形成外科42(4): 297-301, 1999において、炎症後色素沈着の治療のためのハイドロキノン外用剤について報告している。そして調製した5%ハイドロキノン・7%乳酸プラスチベースは不安定であるため、毎月1回調剤し冷暗所に保管したこと、患者自身に上記ハイドロキノン乳酸軟膏を毎日2回患部に塗布させ、昼間は日焼け止めクリームを併用させたこと、ハイドロキノンの外用は特に高濃度になると灼熱感、皮膚炎が生じるため注意を要することを報告している。

Zhai H, et al., 「美白剤の研究」 Fragrance Journal 2001-3, p.p.65-66 (翻訳) は、ハイドロキノン米国においてはOTC (over-the-counter) 薬として2.0%濃度まで、処方薬ではそれ以上の濃度が使用されていること、ハイドロキノン配合クリームの効果などについて記載している。

田中らは、「色素沈着治療用軟膏剤の有用性の評価」医薬ジャーナルVo.37, No.2, pp.807-812 (2001)において、老人性色素斑、扁平母斑等の色素沈着に対して、数年前よりメラニン生成抑制作用を有するハイドロキノン主薬とした軟膏剤が各施設で調製され、臨床の場で使用されていること、そして皮膚科外来受診中の患者を対象に上記製剤の製剤学的評価及び治療効果について報告している。ハイドロキノン軟膏の患者による有効以上判定の割合は高く、かつ、副作用の割合は意外に少なかったと報告している。そしてケミカルピーリングやルビーレーザー治療と軟膏剤との併用により、上記症状に対して良好な結果が得られているが、治療のための外来受診のわずらわしさもあり、手軽に行える軟膏剤単独による治療を望む

声も多く聞かれるので、治療用薬剤として、より強力で副作用も少なく、短時間で各種色素沈着症状に対して治療可能な色素沈着治療用軟膏剤の調製が必要であると考えていると述べている。

V. Ferioli et al.; New combined treatment of hypermelanosis: Analytical studies on efficacy and stability improvement.

International Journal Cosmetic Science (2001) 23/6 (333-340) は、ハイドロキノンとコウジ酸の美白作用について検討している。軟膏中のハイドロキノンの安定性を増加させるために、 β -シクロデキストリンと錯体を形成させ、DSC及びHSM測定、X線回折法を用いて錯体が熱に安定であることを記載している。しかしながら、 β -シクロデキストリンは、その分子内に化合物を取り込んで包接物を形成するドーナツ状分子であり、一般的な界面活性剤ではない。

特開昭61-271204号公報は、酸化等により変色するハイドロキノンの欠点を有さないハイドロキノン配糖体を、天然及び合成リン脂質、負電荷又は正電荷を持つ複合脂質からなるリポソームのラメラ相に包埋（ラメラ相表面への化学的又は物理的な吸着を含む）したリポソーム製剤を、開示する。上記公報は、美白剤としてのハイドロキノン配糖体の安定化、患部への選択移行性、徐放性に言及している。また、ハイドロキノン骨格の酸化による黄変はリポソーム化によって抑制できると記載している。

特表2001-520652号公報は、 α -ヒドロキシ酸と有機錯化剤からなる徐放性の分子錯体を含む組成物及び外用剤としての用途を開示している。さらに、追加の活性物質としてハイドロキノン、モノメチル及びベンジルエステ誘導体による美白作用を記載している。 α -ヒドロキシ酸としては、芳香族化合物が含まれる。有機錯化剤として、非両性アミノ酸アミド等が指定されており、前記アミ

ノ酸アミドの水素原子の一方又は両方がアルキルで置換された場合、上位概念として界面活性剤として定義された脂肪族アミドが含まれる。しかしながら、上記分子錯体は、 α ヒドロキシ酸と有機錯化剤との分子錯体であり、ハイドロキノンと界面活性剤との結晶性の分子錯体ではない。

尚、特願2000-118551号は、本願発明者らによる先願であり、界面活性剤と芳香族化合物から成る分子錯体結晶を形成することにより芳香族化合物の酸化速度を抑制する方法を開示している。使用される芳香族化合物にはハイドロキノンが含まれるものの、特にハイドロキノンに向けられたものではなく、酸化又は光に対する安定性向上という課題は全く示唆又は教示されていない。

以上、ハイドロキノンは、有効な美白成分としても知られており、欧米諸国でのハイドロキノン・クリームの普及率は大変高い。しかしながら、日本においては、ハイドロキノン・モノベジル・エーテルと、ハイドロキノンがあたかも同一の成分のごとく認識されてきた沿革があるために、ハイドロキノンは大変に危険な化学物質であるとして敬遠されてきた。ところが、近年、皮膚科医の間で強力なシミ治療薬として実際に使用され、その効果が実証され始め、ハイドロキノンの美白効果が浸透しつつある。しかしながら、製品化においては、酸化や光などにより引き起こされるハイドロキノン含有製剤や製品の保存安定性の低さ、皮膚刺激性のなどを解決する必要がある。したがって、このような問題を解決することができれば、保存安定性が高く、かつ、ハイドロキノン徐放性の美白製品の開発が可能になる。

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決すべく、ハイドロキノンと界面活

性剤から成る結晶性の分子錯体の形成を通じて、保存安定性が高く、かつ、ハイドロキノン徐放性の美白製品を製造することができないものか検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

上述の特願 2000-118551 号に記載されるように、本願発明者らは、これまで、界面活性剤と種々の芳香族化合物の間で結晶性の分子錯体が形成することを発見し、その結晶構造を明らかにしてきた。また、界面活性剤と結晶性の分子錯体を形成した芳香族化合物は、その芳香族化合物単体と比較して温度上昇に伴う揮発をかなり高温の温度領域においても抑制することができ、適当な界面活性剤の種類を選択することにより、その揮発速度を制御することができること（徐放性）をも発見した。

これらの発見に加え、今般、本発明者らは、酸化や光に対しても、界面活性剤と結晶性の分子錯体を形成した芳香族化合物は、その芳香族化合物単体と比較して格段に保護されることができるということを発見し、そしてかかる発見を、美白剤の有効成分であるハイドロキノンに適用してその効果を確認することにより、本発明を完成した。

本発明の 1 の態様においては、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記美白剤が提供される。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る群から選ばれうる。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、好ましくは、ハイドロキノンである。

前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (STAB)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (CTAB)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (MTAB)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (CDBAB)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC) (塩化ベンジルセチルジメチルアンモニウムともいう。)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (BZB)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL)、ドデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (DDBAC)、及び n -ドデシル- β -D-マルトシド (DM) から成る群から選ばれうる。

好ましくは、前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジル

アンモニウム・クロライド (C D B A C)、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (B Z C L) から成る群から選ばれる。

さらに好ましくは、前記界面活性剤は、C D B A Cである。

本発明の第2の態様においては、美白剤の製剤における、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体の使用であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記使用が提供される。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る群から選ばれうる。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、好ましくは、ハイドロキノンである。

前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (S T A B)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (S T A C)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (C T A B)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (C T A C)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (M T A B)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (M T A C)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (C D B A B)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (C D B A C)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (B Z B)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (B Z C L)、ドデシルトリメ

チルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (DDBAC)、及び n -ドデシル- β -D-マルトシド (DM) から成る群から選ばれうる。

好ましくは、前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL) から成る群から選ばれる。

さらに好ましくは、前記界面活性剤は、CDBACである。

本発明の第3の態様においては、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤を色素沈着した皮膚に適用することを含む当該皮膚の美白方法であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンは徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記美白方法が提供される。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る

群から選ばれうる。

前記ハイドロキノン又はその誘導体は、好ましくは、ハイドロキノンである。

前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (STAB)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (CTAB)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (MTAB)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (CDBAB)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (BZB)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL)、ドデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (DDBAC)、及び n - ドデシル - β - D - マルトシド (DM) から成る群から選ばれうる。

好ましくは、前記界面活性剤は、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジル

アンモニウム・クロライド (C D B A C)、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (B Z C L) から成る群から選ばれる。

さらに好ましくは、前記界面活性剤は、C D B A Cである。

本発明の第4の態様においては、前記美白剤の製造であって、以下のステップ：

 ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を第1油相に分散させ；

 第2油相を調製し；

 水相を調製し；

 第2油相に上記水相を添加、攪拌して、エマルジョンを形成し；

 上記エマルジョンに、上記分子錯体を含む上記第1油相を添加・攪拌して、上記分子錯体含有美白剤クリームを得る、前記製造方法が提供される。

前記第1油相は、ミネラルオイル、白色ワセリン、流動パラフィン、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、及び／又はステアリン酸ポリオキシエチレンステアリルエーテルを含みうる。

前記第2油相は、ミネラルオイル、ホホバ油、ジステアリン酸グリコール、ポリオキシエチレン(25)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンイソステアリルエーテル、ソルビタントリステアレート、オクタメチルシクロテトラシクロキサン、トリステアリン、ステアリン酸、スクワラン、及び／又はセタノールを含みうる。

前記水相は、グリセリン、1, 3-ブタンジオール、トレハロース、クエン酸、及び／又はE D T A - 2 N a、並びに精製水を含みうる。

図面の簡単な説明

図 1 は、ハイドロキノン、及び分子錯体結晶の調製に用いた界面活性剤の構造図である。

図 2 は、C D B A C / ハイドロキノン分子錯体の分子構造図である。

図 3 は、C D B A C / ハイドロキノン分子錯体の結晶構造図（a 軸投影図）である。

図 4 は、C D B A C / ハイドロキノン分子錯体の結晶構造図（b 軸投影図）である。

図 5 は、37℃におけるハイドロキノン単体及び上記分子錯体結晶の酸化を表すグラフである。

図 6 は、ハイドロキノン単体、及び界面活性剤 / ハイドロキノン分子錯体結晶の熱安定性を表すグラフである。

図 7 は、実施例 1 において調製され C D B A C / H Q、B Z C 1 / H Q、及び C T A C / H Q 分子錯体結晶、並びに H Q 単体の 25℃における光の影響を示すグラフである。

図 8 は、各種界面活性剤 / H Q 分子錯体結晶 3% 含有単軟膏を空气中室温で放置したときの 3 ヶ月後の外観を表す図面に代わる写真である。

図 9 は、各種界面活性剤 / H Q 分子錯体結晶 1 ~ 2% 含有親水軟膏を空气中室温で放置したときの 2 週間後の外観を表す図面に代わる写真である。

図 10 は、パッチテスト 48 時間後の結果（1 ~ 10 番）を示す図面に代わる写真である。

図 11 は、パッチテスト 48 時間後の結果（11 ~ 15 番）を示す図面に代わる写真である。

図 12 は、パッチテスト 72 時間後の結果（1 ~ 10 番）を示す図面に代わる写真である。

図 1 3 は、パッチテスト 7 2 時間後の結果（1 1 ～ 1 5 番）を示す図面に代わる写真である。

図 1 4 は、調製時の従来法又は実施例 6 に従って製造したクリームの外観を示す図面に代わる写真である。

図 1 5 は、従来法又は実施例 6 に従って製造したクリームの、4 0 °C で 2 4 時間放置したときの外観を示す図面に代わる写真である。

図 1 6 は、従来法又は実施例 6 に従って製造したクリームの、4 0 °C で 7 2 時間放置したときの外観を示す図面に代わる写真である。

図 1 7 は、従来法又は実施例 6 に従って製造したクリームの、4 0 °C で 1 1 0 時間放置したときの外観を示す図面に代わる写真である。

図 1 8 は、色差計を用いたクリーム変色の a^* 値測定（4 0 °C）結果を表すグラフである。

図 1 9 は、色差計を用いたクリーム変色の L^* 値測定（4 0 °C）結果を表すグラフである。

図 2 0 は、色差計を用いたクリーム変色に伴う b^* 値の測定（4 0 °C）結果を表すグラフである。

図 2 1 は、実施例 6 に記載の調製法を用いて調製した c o m p l e x 配合クリームの耐光性試験結果を表す図面に代わる写真である。

図 2 2 は、従来法の調製法を用いて調製した c o m p l e x 配合クリームの耐光性試験結果を表す図面に代わる写真である。

図 2 3 は、従来法の調製法を用いて調製したハイドロキノン単体クリームの耐光性試験結果を表す図面に代わる写真である。

図 2 4 は、実施例 9 における耐光性試験サンプルの色差計による

変色測定の結果を示す表である。

発明を実施するための最良の形態

各種界面活性剤、例えばイオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤等とハイドロキノンとを適当なモル比で、通常の可溶化法により可溶化するか又は両者を適当な有機溶媒に溶解させて適当な温度に放置することにより、上記界面活性剤とハイドロキノンから成る分子錯体を結晶として得ることができる。このようにして得られた結晶性の分子錯体は、ハイドロキノン単体よりも熱、酸素又は光に対して安定であり、さらに使用する界面活性剤のアルキル鎖長の長いものを使用することにより上記分子錯体からのハイドロキノンの放出速度を抑えることができる。これにより、ハイドロキノンの徐放性を制御することができる。

シミ治療に有効であることが確認されており、世界的に支持されている美白成分であるハイドロキノンの欠点を、本発明によって劇的に改善することができる。すなわち、本発明により、美白剤の保存安定性の向上と美白成分の徐放性が達成される。その結果として、上記美白剤の使用量が1日当たりの適用量を抑え、さらにその使用者におけるハイドロキノンの副作用の不安を軽減することができる。本発明によって、最終消費者は、従来行われてきた特別な指示に従わなくとも安心して使用することができ、かつ、欧米におけるようにドラッグストア等で容易に購入することができるハイドロキノン含有美白剤商品の開発が可能になる。

ハイドロキノンと界面活性剤（オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（STAC）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド（CTAB）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（CTAC）、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（CTAC））

ウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL)、及び n -ドデシル- β -D-マルトシド (DM)) から成る分子錯体結晶は、以下のように調製することができる。

窒素気流下、界面活性剤水溶液又はアルコール溶液に等モル量のハイドロキノンを加え、均一溶液とした後、 $2 \sim 3^{\circ}\text{C}$ の冷所で3～7日間放置し、生じた沈殿物を単離することにより界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶が得られる。

得られた分子錯体結晶を、十分に乾燥させ、メタノールに溶液とし、紫外可視分光光度計 (UV160A、島津) を用いて特定吸収波長における吸光度を測定し、この値を、その単体についての吸光度と比較することにより、結晶性分子錯体の形成を、確認することができる。

図1に、ハイドロキノンの構造と分子錯体結晶の調製に用いることができる界面活性剤の構造を示す。本発明において使用される界面活性剤は、図1に示すものに限定されない。ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC) は、塩化ベンジルセチルジメチルアンモニウムともいわれ、化粧品種別許可基準に収載されており使用が認められている界面活性剤である。

CDBAC/HQ結晶についてX線結晶解析を行うことにより分子錯体結晶の生成を確認することができる。結晶を、窒素吹付型冷却装置を用いて -50°C に冷却し、その後、イメージングプレート単結晶自動X線構造解析装置 (RAPID, RIGAKU) において、 $\text{Mo K}\alpha$ の単色化したX線を用いて解析する。プログラムSIR-97を用いて直接法により位相を決定し、そして最小二乗法プログラムSHELXL-97により精密化する。1例として、CD

BAC/ヒドロキノン（HQ）分子錯体の結晶学的データを、以下の表 1 に示す。

表 1

CDBAC/ヒドロキノン分子錯体の結晶学的データ

化学式	$C_{19}H_{42}NCl / 1.5 C_6H_8O_2$
分子量	506.19
a / Å	18.3719 (5)
b / Å	7.0309 (2)
c / Å	50.6482 (13)
β / °	91.1170 (10)
V / Å ³	6541.0 (3)
空間群	C2 / c
Z	8
R	0.0725

CDBAC/ヒドロキノン分子錯体の分子構造図を、図 2 に示す。

CDBAC/ヒドロキノン分子錯体の結晶構造図（a 軸投影図）を図 3 に、そして b 軸投影図を図 4 に示す。

上記のような結晶学的データ、及び結晶構造図から、得られた結晶が上記分子錯体を形成していることを確認することができる。

本発明に係る美白剤を調製する際には、ヒドロキノン/界面活性剤分子錯体のスタイル（結晶構造）を保持したまま長期間、品質劣化（変色）しない美白製剤と調製する必要がある。

従来、美白剤として市販されている製品のほとんどは、皮膚外用剤である。かかる美白用クリーム、美容液、化粧水は、化粧品、医薬部外品として広く使用されている。

一般に、クリームを製造するためには、美白成分（主薬）が水溶性である場合、まず主薬を油相に溶解又は分散し、次いで得られた水相に対しては油相を、又は得られた油相に対して水相を添加し、界面活性剤などを用いて、非混和性の両相を浮化、分散させる必要がある。

本発明において用いるハイドロキノン／界面活性剤分子錯体は、水が存在するとその結晶構造が不安定となるので、上記のような水が存在する製造工程においては、上記分子錯体の結晶構造を壊さないようにしなければならない。

すなわち、水溶液中では、ハイドロキノン／界面活性剤分子錯体は、界面活性剤のアルキル鎖と水の反発を避けるためミセルを形成すると考えられる。このようなミセルは動的なものであり、上記ミセル内でハイドロキノン分子は自由に動くことができると考えられる。このように、水溶液中では、ハイドロキノン／界面活性剤のスタイル（結晶構造）を完全に保つことはできないため、ハイドロキノン単体の性質が発揮される。美白剤中にハイドロキノン単体が存在する場合には、美色剤は、変色を含む製品劣化する傾向が著しく高くなることはいうまでもない。したがって、水（相）の添加を要する皮膚外用剤を製造する場合には、ハイドロキノン／界面活性剤分子錯体を、どのような方法で配合するかが、極めて重要である。

まず、ハイドロキノン／界面活性剤分子錯体を、油相成分の一部を用いて均一化する。これにより、上記分子錯体からのハイドロキノンの単分散を防止することができる。次いで、事前に調製・準備した乳化した基剤に、上記分子錯体を含む油相を添加して、均一化する。このようにして得られた美白剤は、そのpHを弱酸性に保ち、変色防止のために、ハイドロキノンの構造変化の抑制に努めることも必要である。

実施例

実施例 1 : ハイドロキノンと界面活性剤（オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（STAC）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（CTAC）、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド（MTAC）、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド（CDBAC）、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド（BZCL）から成る分子錯体結晶と、ハイドロキノン単体に対する酸素の影響の比較

ハイドロキノン単体及び各界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶について 48～80 メッシュに粒子径を揃えた後、37℃の恒温槽に放置し、経時的にサンプリングを行い、メタノール溶液とした後、紫外可視分光光度計（UV-160A、島津）を用いて特定吸収波長における吸光度を測定し、スタート時からのハイドロキノンの劣化を確認した。

図 5 に、ヒトの体温として 37℃を設定し、その設定温度におけるハイドロキノン単体及び上記分子錯体結晶の酸化による表すグラフを示す。

ハイドロキノン単体と比較すると、界面活性剤と分子錯体を形成したものが格段にハイドロキノンの酸化を抑制することが分かる。

実施例 2 : 界面活性剤（ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド（CDBAC））とハイドロキノンから成る分子錯体結晶の熱安定性の測定

R i g a k u T G 8 1 2 0（装置名、及びメーカー）を用いて窒素気流下で昇温速度 10 K／分で 25～160℃の温度範囲内の、温度上昇に伴う上記分子錯体結晶中のハイドロキノンのモル数減少を測定し、これをハイドロキノン単体のものと比較した。

図 6 に、ハイドロキノン単体、及び界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶の熱安定性を表すグラフを示す。図 6 に見られるように、昇温に伴うハイドロキノンの揮発が、界面活性剤と分子錯体結晶を形成することにより抑えられることが分かる。

この揮発の抑制は、特願 2000-118551 号に記載されるように、使用される界面活性剤のアルキル鎖の鎖長に比例することが分かっており、これは、Lennard-Jones potential を用いた分子錯体結晶の van der waals エネルギーの計算結果から理論的に裏付けられる。したがて、適当な界面活性剤の種類を選択することにより、その揮発速度を制御すること、すなわち、ハイドロキノンの徐放性を制御することができる。

実施例 3：界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶の 25℃における光の影響の確認

図 7 に、CDBAC/HQ、BZCl/HQ、及び CTAC/HQ 分子錯体結晶、並びに Hq 単体の 25℃における光の影響を示す。

ハイドロキノン単体及び各界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶について 48～80 メッシュに粒子径を揃えた後、ポリエチレン製袋に 0.01 g 量り取り、Vacuum Sealer (VS-400、As-ONE) を用いて脱気を充分に行った後密封し、キセノンランプ、Super Bright 152S (SAN-ELECTRIC) を用いて 30 mW/cm² において光照射を行った。経時的にサンプリングを行い、メタノール溶液とした後、紫外可視分光光度計 (UV-160A、島津) を用いて特定吸収波長における吸光度を測定し、スタート時からのハイドロキノンの劣化を確認した。

実施例 4：各種界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶を、軟膏基剤（単軟膏、親水軟膏）に配合した場合の、上記軟膏の保存安定性（外観の変化）

図 8 に、単軟膏のみ（上段左）、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド（C D B A C）／H Q 分子錯体結晶 3 % 含有単軟膏（上段右）、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド（C T A B）／H Q 分子錯体結晶 3 % 含有単軟膏（下段左）、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド（M T A B）／H Q 分子錯体結晶 3 % 含有単軟膏（下段中央）、及びドデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド（L T A B）／H Q 分子錯体結晶 3 % 含有単軟膏（下段右）を、空気中に室温で放置したときの 3 ヶ月後の外観を示す。上記分子錯体結晶含有単軟膏は全て、単軟膏のみと同じ色合いを呈しており、ハイドロキノンによる着色変化が抑制されていることが分かる。

図 9 に、ハイドロキノン単体を 5 % 添加した親水軟膏（左端）、親水軟膏のみ（左から 2 番目）、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド（C D B A C）／H Q 分子錯体結晶 1 % 含有親水軟膏（左から 3 番目）、及び n - ドデシル - β - D - マルトシド（D M）／H Q 分子錯体結晶 2 % 含有親水軟膏（右端）を、空気中に室温で放置したときの 2 週間後の外観を示す。ハイドロキノン単体を 5 % 添加した親水軟膏（左端）に茶色の斑点を確認されたが、その他のものには上記着色は確認できなかった。したがって、ハイドロキノンは上記界面活性剤と結晶性分子錯体を形成することにより、ハイドロキノンの酸化を免れ安定化されていることが分かる。

実施例 5：皮膚反応の肉眼観察試験

界面活性剤単体、界面活性剤／ハイドロキノン分子錯体結晶を白

色ワセリンに練合し、30代女性の背部を使用してパッチテスター（鳥居薬品）を用いてパッチテストを行った。貼付後、48時間経過後のかぶれ、紅斑、浮腫、丘疹などの皮膚反応を肉眼的に行った。また72時間後の皮膚反応の確認も行った。

パッチテストに使用したサンプルは以下の通りである。（％は、界面活性剤又は分子錯体結晶の配合割合を示す。）

1. 8% DM 単体
2. 2% DM 単体
3. 0.2% DM 単体
4. 0.02% DM 単体
5. 4% DM/HQ 分子錯体結晶
6. 0.3% DM/HQ 分子錯体結晶
7. 8% CDBAC 単体
8. 2% CDBAC 単体
9. 0.2% CDBAC 単体
10. 0.02% CDBAC 単体
11. 10% CDBAC/HQ 分子錯体結晶
12. 4% CDBAC/HQ 分子錯体結晶
13. 0.3% CDBAC/HQ 分子錯体結晶
14. 0.05% CDBAC/HQ 分子錯体結晶
15. 対照

結果：図10と図11に、パッチテスト48時間後の結果を示す。7番中央部に少々赤みが見られたが、その変化はほとんど判らず、陰性領域であった。

図12と図13にパッチテスト72時間後の結果を示す。7番中央部に少々赤みが残ったが、陰性領域であった。

分子錯体結晶（5～6，10～14）のいずれについての皮膚反

応は見られなかったもので、本発明に係るハイドロキノン／界面活性剤分子錯体結晶は、皮膚刺激性が低いことが分かる。

実施例 6：2%ハイドロキノン含有クリーム 50 g の処方

本実施例は、水（相）の添加を要する皮膚外用クリームの製造方法の 1 例を示す。

配合成分（クリーム 50 g）：

1. ミネラルオイル	8. 0 g
2. 白色ワセリン	3. 0 g
3. 流動パラフィン	3. 0 g
4. ポリオキシエチレン（2）ステアリルエーテル	1. 5 g
5. ステアリン酸ポリオキシエチレンステアリルエーテル	1. 5 g
6. ホホバ油	2. 0 g
7. ジステアリン酸グリコール	1. 0 g
8. ポリオキシエチレン（25）ステアリルエーテル	0. 5 g
9. ポリオキシエチレンイソステアリルエーテル	0. 5 g
10. ソルピタントリステアレート	0. 5 g
11. オクタメチルシクロテトラシクロキサン	1. 0 g
12. トリステアリン	1. 0 g
13. ステアリン酸	1. 5 g
14. スクワラン	4. 6 g
15. セタノール	1. 5 g
16. complex	3. 4 g
17. グリセリン	0. 39 g
18. 1, 3-ブタジンオール	3. 5 g
19. トレハロース	0. 1 g
20. クエン酸	1. 5 g

21. EDTA-2Na	0.01g
22. 精製水	10.0g

手順：

(1) 第1油相 (A) の調製

- a. ハイドロキノンと界面活性剤との分子錯体 (以下、complex とする) をできるだけ微細化しておく。(80 mesh以下) ;
- b. ミネラルオイル (1) の約6gにcomplex (16) を加えて75~80℃で混合する ;
- c. 白色ワセリン (2) を加え均一とした後、上記配合成分 (4) と (5) を加えて10~15分間練合する ;
- d. 流動パラフィン (3) を加えて全体を均一にする ;
- e. 上記調製相を室温に戻す。

(2) 第2油相 (B) の調製

残りのミネラルオイル (1) と配合成分 (6) ~ (15) を70~75℃で混合し油相を調製する ;

この時シリコン系界面活性剤 (11) は最後に加える。

(3) 水相 (C) の調製

上記配合成分 (17) ~ (22) を60~70℃で混合し均一水溶液を得る。

(4) 乳化基剤 (D) の調製

第2油相 (B) に水相 (C) をゆっくり少量ずつ添加しながら約10分間攪拌する。添加は75~80℃で行い、すべて添加が終わった後、攪拌しながらゆっくりと室温に戻す。

(5) クリーム (E) の調製

乳化基剤 (D) が室温になったら、加熱せずに第1油相 (A) を少量ずつ添加しながら約10分間混合する。

実施例7：実施例6に従って製造したハイドロキノン／界面活性

剤分子錯体配合クリーム of 室温における保存安定性

従来法に従えば、主薬を予め油相に分散させ、すなわち、上記第 1 油相 (A) と上記第 2 油相 (B) を一体として調製し、これを上記水相 (C) と混合してクリームを製造することとなる。一方、実施例 6 に従えば、主薬を予め均一分散して得られた油相 (第 1 油相 (A)) を、同じく予め調製した乳化基剤 (D) に、添加してクリームを製造する。従来法に比較した実施例 6 に例示する方法の効果を確認するため、空気恒温槽内で保存安定性試験を行い、以下の結果を得た。

図 1 4 は、調製時のクリームの外観を示す。左側は、従来法により調製した c o m p l e x 配合クリーム、中央は、実施例 6 に記載の方法により製造した c o m p l e x 配合クリーム、そして右側は、従来法により調製したハイドロキノン単体配合クリームである。調製時には、いずれも、着色又は褐色斑点は確認されない。

図 1 5 は、40℃で 24 時間放置したクリームの外観を示す。左側、中央、及び右側の並びは、図 1 4 におけるものと同じである。右側 (従来法、ハイドロキノン単体) では褐色斑点が見られた。

図 1 6 は、40℃で 72 時間放置したときのクリームの外観を示す。左側、中央、及び右側の並びには図 1 4 におけるものと同じである。左側 (従来法、c o m p l e x) では、褐色斑点が見られ、そして右側 (従来法、ハイドロキノン単体) では著しく褐色に着色した。また、左側、及び右側では、クリームの分離も観察された。

図 1 7 は、40℃で 110 時間放置したときのクリームの外観を示す。左側、中央、及び右側の並びは図 1 4 におけるものと同じである。左側 (従来法、c o m p l e x) では褐色斑点及び着色が見られ、そして右側 (従来法、ハイドロキノン単体) では著しく褐色に着色した。上記褐色斑点及び着色の発生は、図 1 6 に示す 72 時

間放置後に比較してさらに進行していることが分かる。一方、中央（実施例 6、c o m p l e x）には、上記着色等はほとんど確認できず、実施例 6 に例示する製造方法により製造されたクリーム中のハイドロキノン／界面活性剤分子錯体は、その結晶構造を長期間安定に保持していることが分かる。

実施例 8：実施例 7 で用いたクリームの着色の色差計による測定

図 18 に示すように従来法（c o m p l e x 含有、又はハイドロキノン単体含有）を用いた場合、クリームの赤み（ a^* 値）が＋側に見られる。一方、実施例 6 に記載の方法（新調製法）においては＋側への a^* 値の変化は見られない。

図 19 に示すように、従来法（c o m p l e x 含有、又はハイドロキノン単体含有）を用いた場合、クリームの白さ（明るさ： L^* 値）が低下していくのに比較して、新調製法においては、このような L^* 値の低下は見られない。

実施例 9：クリームの脱気下耐光性試験

実施例 6 に記載の（今回の）調製法を用いて調製した c o m p l e x 配合クリーム、従来法の調製法（これまでの乳化法）を用いて調製した c o m p l e x 配合クリーム、及び従来の調製法（これまでの乳化法）を用いて調製したハイドロキノン単体配合クリーム（それぞれ、図 21、図 22、及び図 23 を参照のこと）に関して、耐光性試験を実施した。上記クリームをポリエチレン製造に入れた後、十分に脱気して V a c u u m S e a l e r を用いて密閉シールした。これを、キセノンランプ（光量 30 mW/cm^2 ）で 20 時間照射し、上記クリームの光に対する劣化を、着色を肉眼観察し、そして色差計により測定することにより測定した。

従来法、ハイドロキノン単体配合クリームにおいては（図 23 参照）、赤みが増加していることが肉眼でも観察できた。

図 2 4 に、色差計による変色測定の結果を示す。従来法、ハイドロキノン単体配合クリームにおいては、 a^* 値、及び b^* 値の上昇が他に比較して大きいことが分かる（最下行（3）参照）。また、今回の調製法（1）は、従来法（2）に比較して、 a^* 値、及び b^* 値の上昇が小さいことが分かる。

請 求 の 範 囲

1. ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記美白剤。

2. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る群から選ばれる、請求項1に記載の美白剤。

3. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノンである、請求項1に記載の美白剤。

4. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (STAB)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (CTAB)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (MTAB)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (CDBAB)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (BZB)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL)、ドデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・

ウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウムブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウムブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウムクロライド (DDBAC)、及び n -ドデシル- β -D-マルトシド (DM) から成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の美白剤。

5. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL) から成る群から選ばれる、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の美白剤。

6. 前記界面活性剤が、CDBACである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の美白剤。

7. 美白剤の製造における、ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体の使用であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記使用。

8. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る群から選ばれる、請求項 7 に記載の使用。

9. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノンであ

る、請求項 7 に記載の使用。

10. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (STAB)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (CTAB)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (MTAB)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (CDBAB)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (BZB)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL)、ドデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (DDBAC)、及び n - ドデシル - β - D - マルトシド (DM) から成る群から選ばれる、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

11. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、及びテトラデシルジメチルベ

ンジルアンモニウム・クロライド (B Z C L) から成る群から選ばれる、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

1 2. 前記界面活性剤が、C D B A C である、請求項 7 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用。

1 3. ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を含む美白剤を色素沈着した皮膚に適用することを含む当該皮膚の美白方法であって、上記分子錯体の形成により、熱、酸素又は光に対する上記ハイドロキノン含有美白剤の保存安定性が向上され、かつ、上記ハイドロキノンが徐放されて上記美白剤の美白効果が持続されることを特徴とする、前記美白方法。

1 4. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノン、ハイドロキノン・モノベンジル・エーテル、ハイドロキノン・モノメチル・エーテル、及びハイドロキノン・モノエチル・エーテルから成る群から選ばれる、請求項 1 3 に記載の美白方法。

1 5. 前記ハイドロキノン又はその誘導体が、ハイドロキノンである、請求項 1 3 に記載の美白方法。

1 6. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (S T A B)、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (S T A C)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (C T A B)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (C T A C)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (M T A B)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (M T A C)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (C D B A B)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (C D B A C)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (B Z B)、テトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (B Z C L)、ドデシル

トリメチルアンモニウム・ブロマイド (LTAB)、ドデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (LTAC)、デシルトリメチルアンモニウム・ブロマイド (DTAB)、デシルトリメチルアンモニウム・クロライド (DTAC)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (LDBAB)、ドデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (LDBAC)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・ブロマイド (DDBAB)、デシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (DDBAC)、及び n -ドデシル- β -D-マルトシド (DM) から成る群から選ばれる、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の美白方法。

17. 前記界面活性剤が、オクタデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (STAC)、ヘキサデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (CTAC)、テトラデシルトリメチルアンモニウム・クロライド (MTAC)、ヘキサデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (CDBAC)、及びテトラデシルジメチルベンジルアンモニウム・クロライド (BZCL) から成る群から選ばれる、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の美白方法。

18. 前記界面活性剤が、CDBACである、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の美白方法。

19. 請求項 1 に記載の美白剤の製造方法であって、以下のステップ：

ハイドロキノン又はその誘導体と界面活性剤から成る結晶性の分子錯体を第 1 油相に分散させ；

第 2 油相を調製し；

水相を調製し；

第 2 油相に上記水相を添加・攪拌して、エマルジョンを形成し；

上記エマルジョンに、上記分子錯体を含む上記第 1 油相を添加・

攪拌して、上記分子錯体含有美白剤クリームを得る、前記製造方法

。

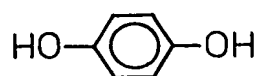
20. 前記第1油相が、ミネラルオイル、白色ワセリン、流動パラフィン、ポリオキシエチレン(2)ステアリルエーテル、及び／又はステアリン酸ポリオキシエチレンステアリルエーテルを含む、請求項19に記載の方法。

21. 前記第2油相が、ミネラルオイル、ホホバ油、ジステアリン酸グリコール、ポリオキシエチレン(25)ステアリルエーテル、ポリオキシエチレンイソステアリルエーテル、ソルビタントリステアレート、オクタメチルシクロテトラシクロキサン、トリステアリン、ステアリン酸、スクワラン、及び／又はセタノールを含む、請求項19に記載の方法。

22. 前記水相が、グリセリン、1,3-ブタンジオール、トレハロース、クエン酸、及び／又はEDTA-2Na、並びに精製水を含む、請求項19に記載の方法。

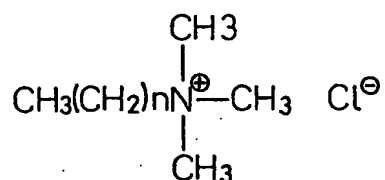
Fig.1

ハイドロキノンの構造

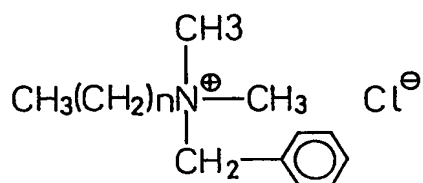


Hydroquinone (Hq)

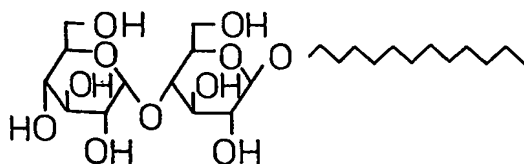
界面活性剤の構造



n=17 Octadecyltrimethylammonium Chloride(STAC)
 n=15 Hexadecyltrimethylammonium Chloride(CTAC)
 n=13 Tetradecyltrimethylammonium Chloride(MTAC)



n=15 Hexadecyldimethylbenzylammonium Chloride (CDBAC)
 n=13 Tetradecyldimethylbenzylammonium Chloride (BZCL)



n-Dodecyl-β-D-maltoside (DM)

Fig.2

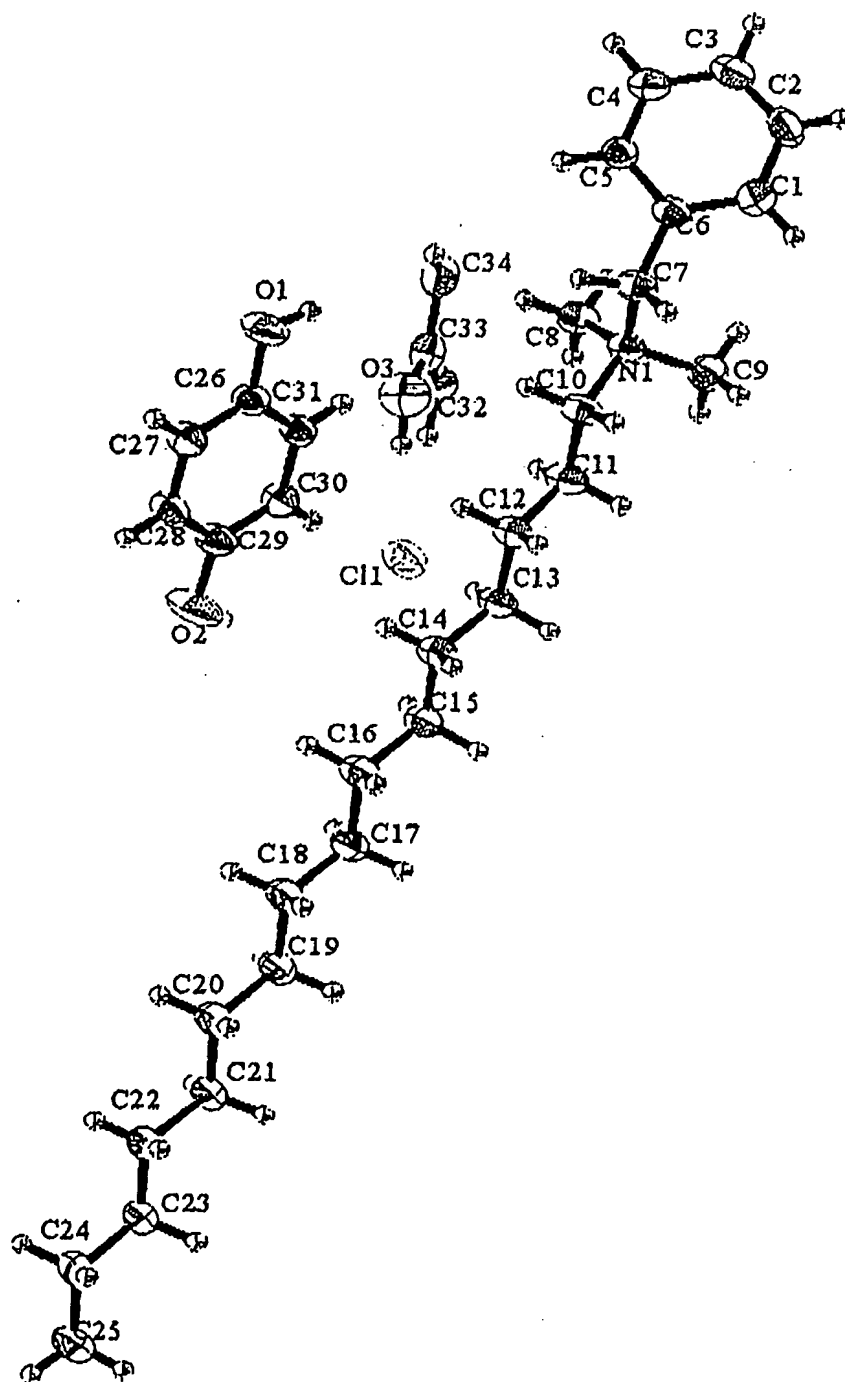


Fig.3

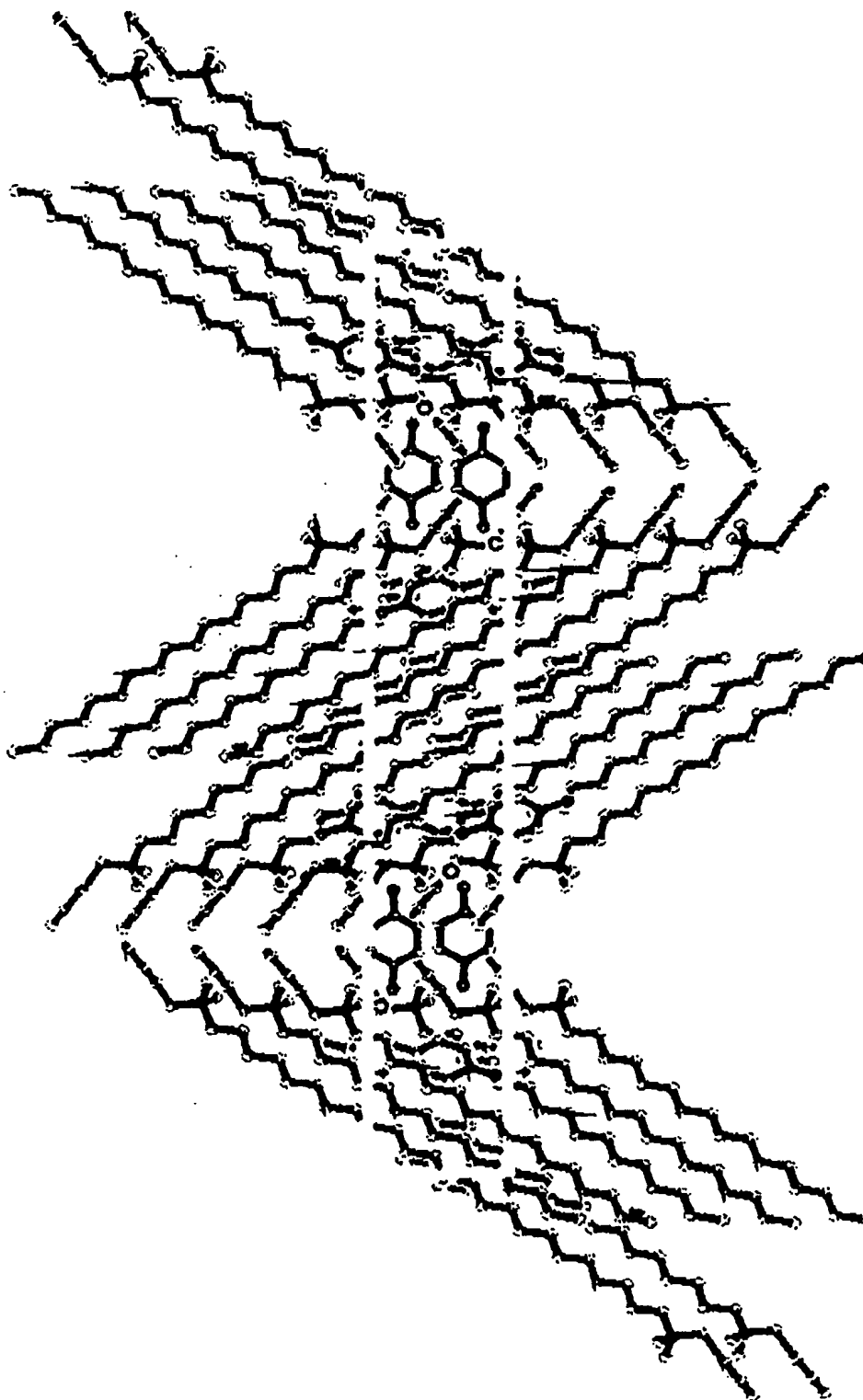


Fig. 4

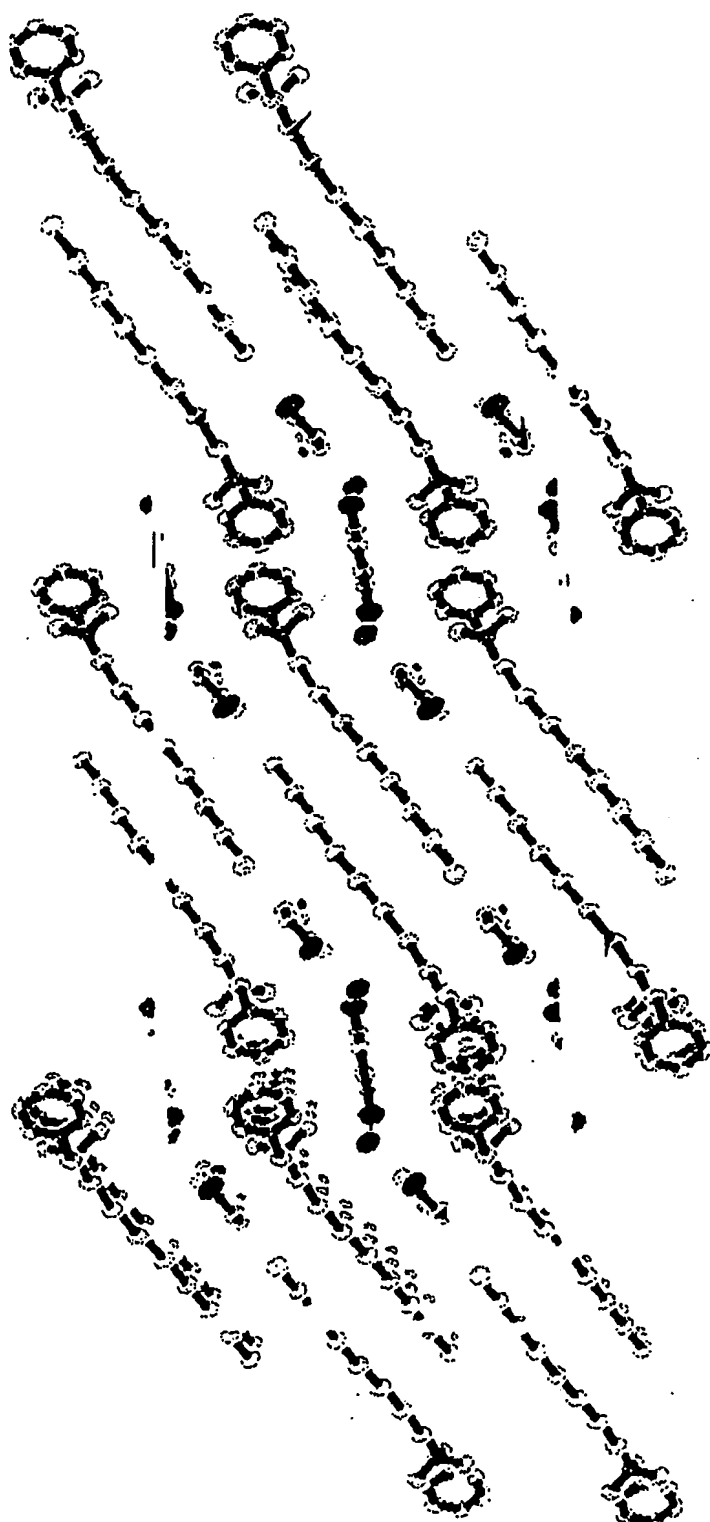


Fig.5

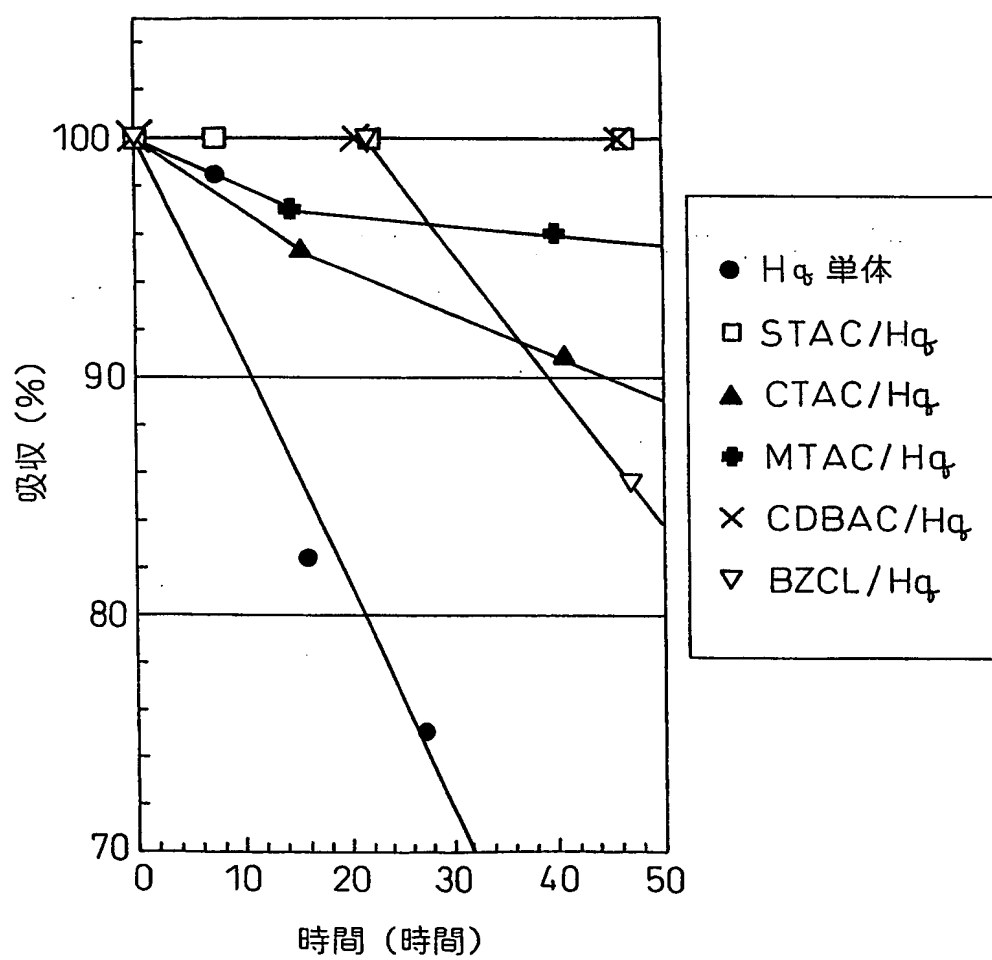


Fig.6

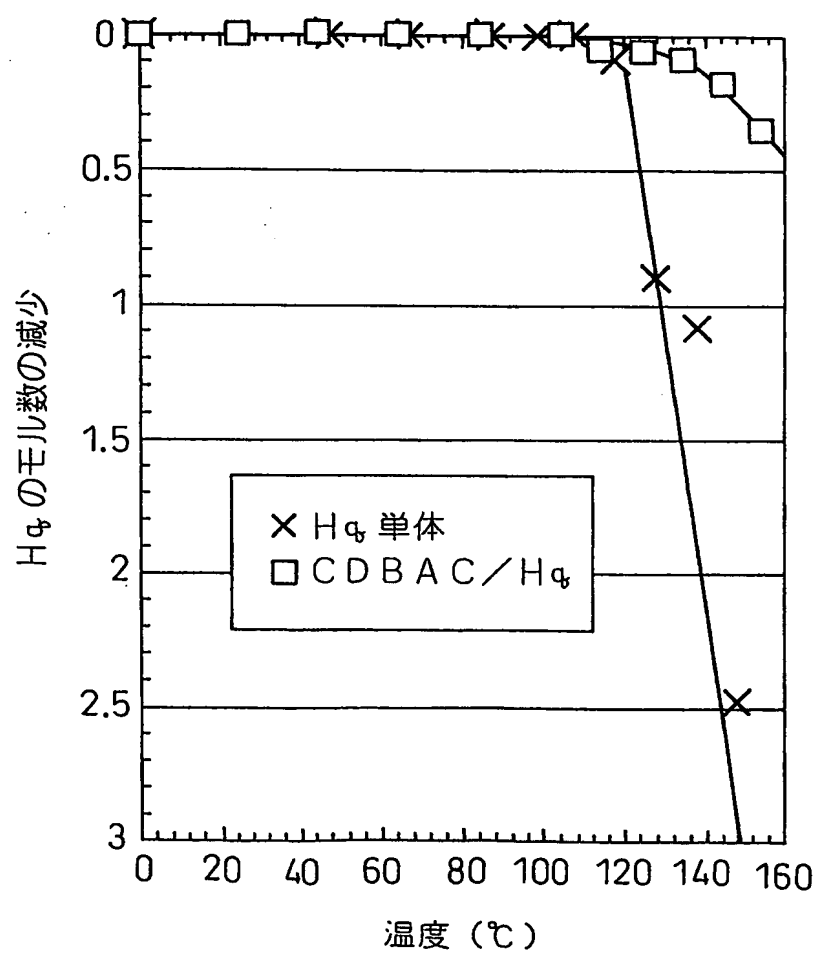


Fig.7

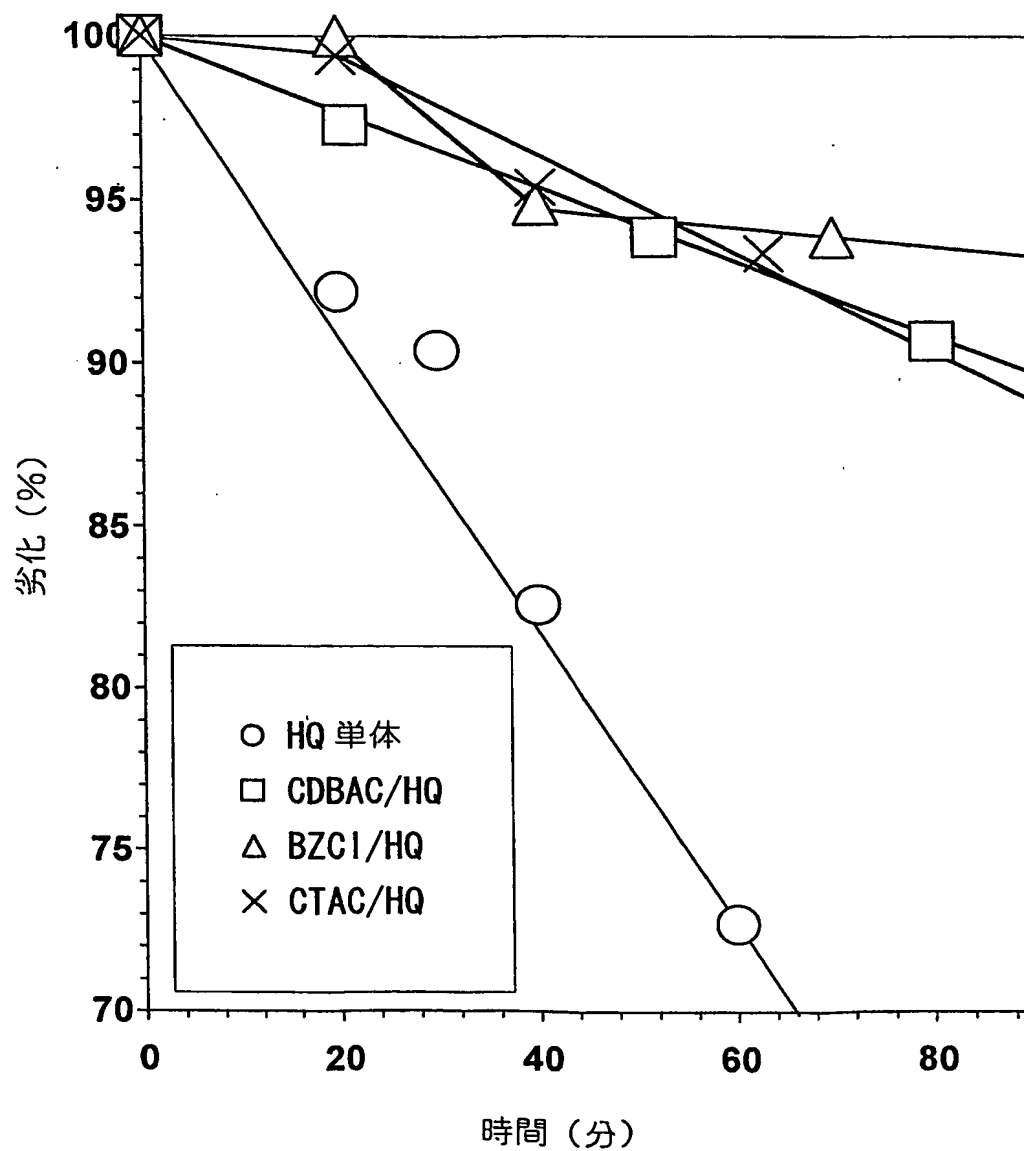


Fig.8

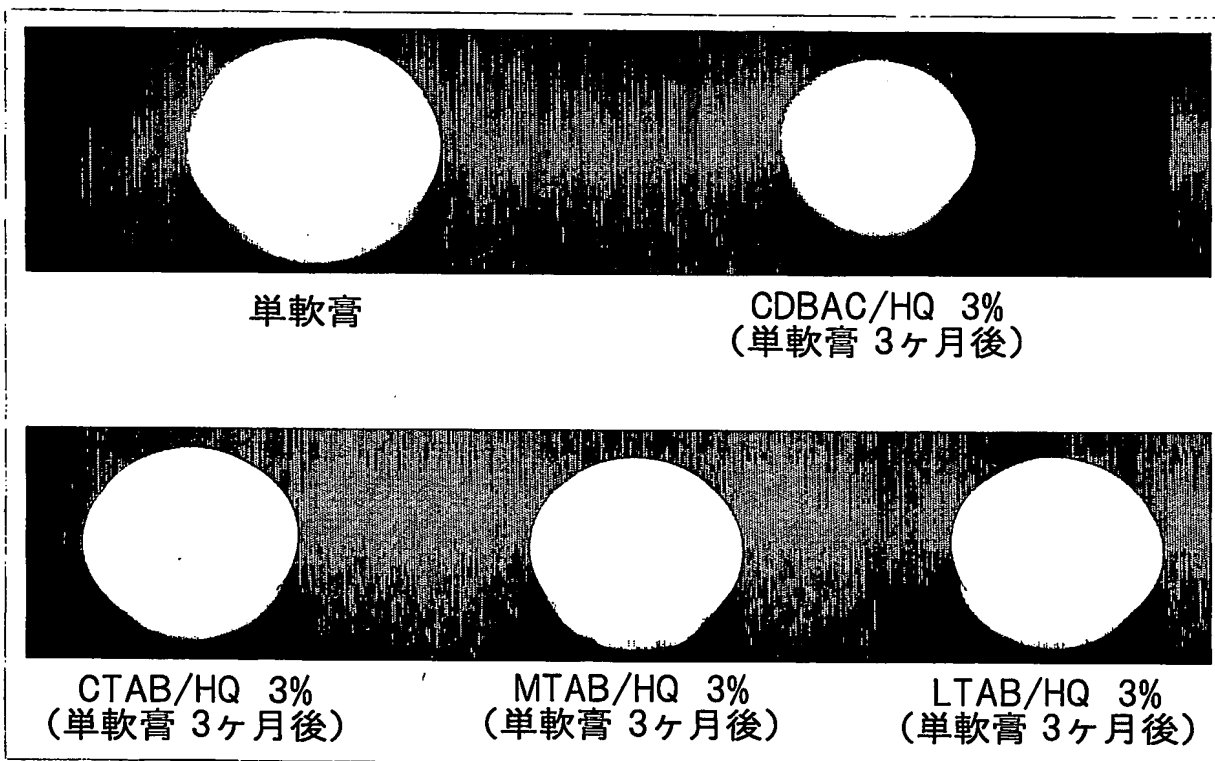


Fig.9

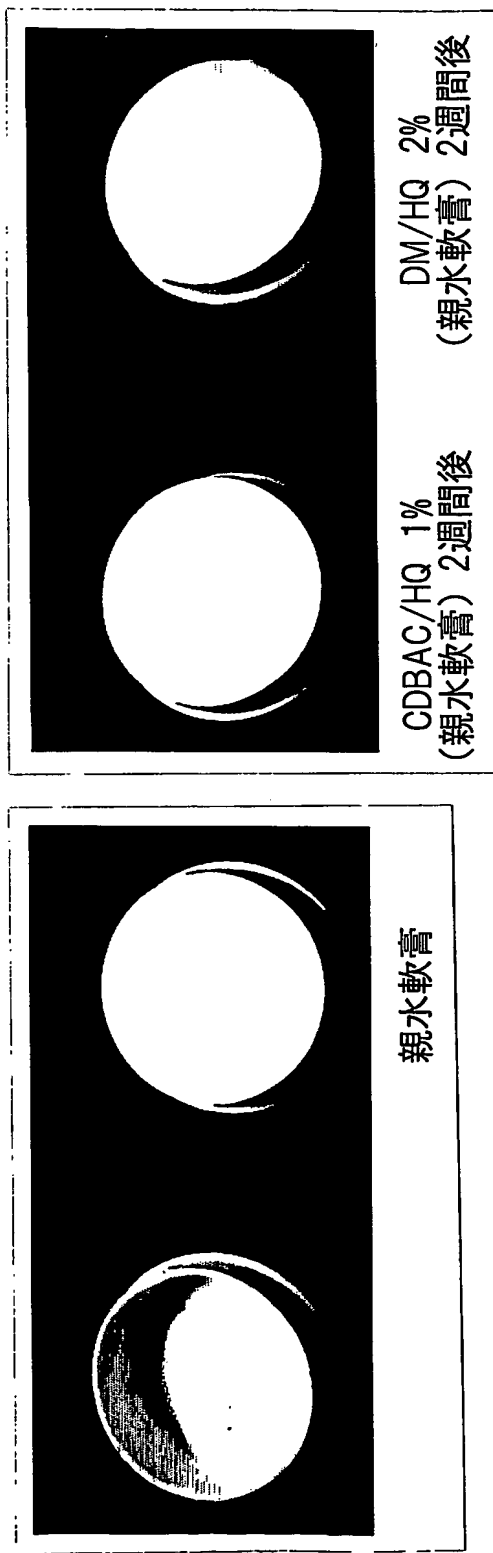


Fig.10

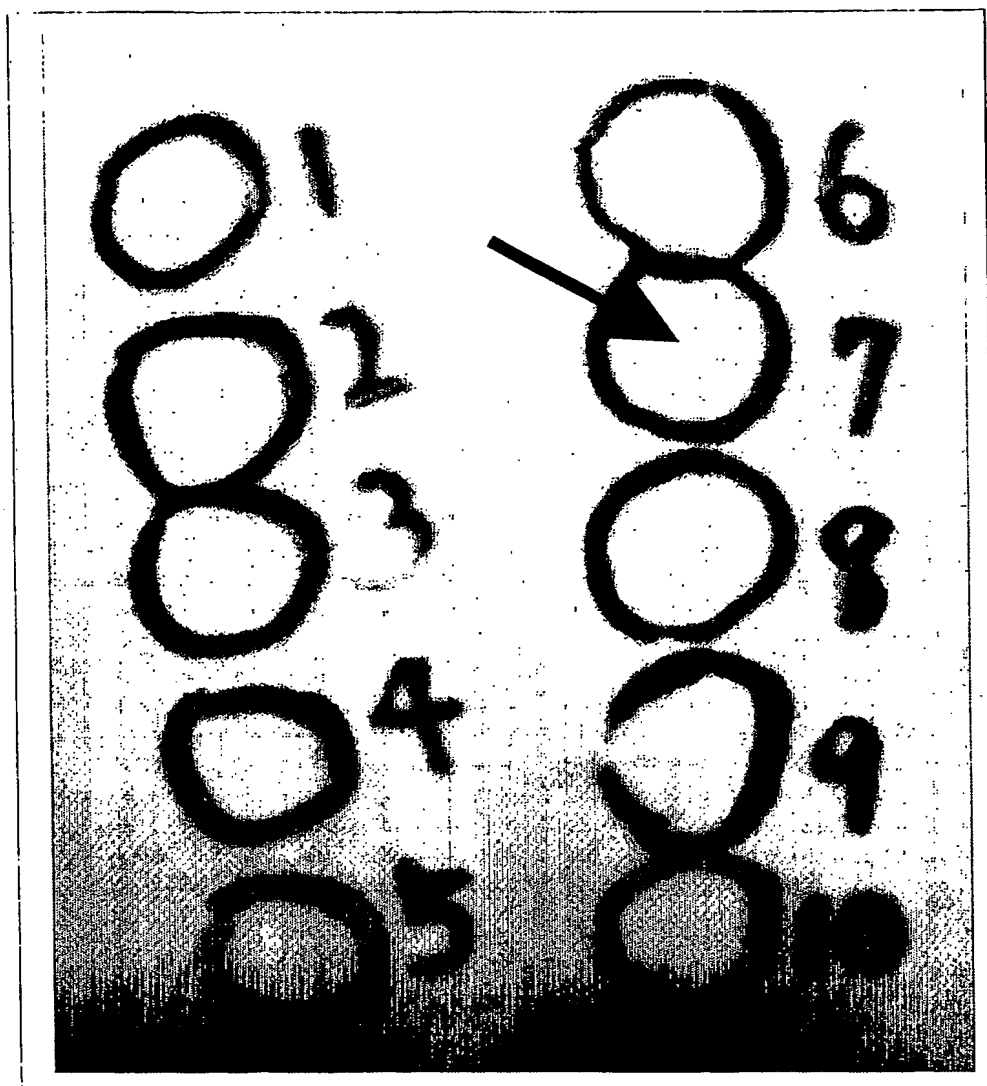


Fig.11

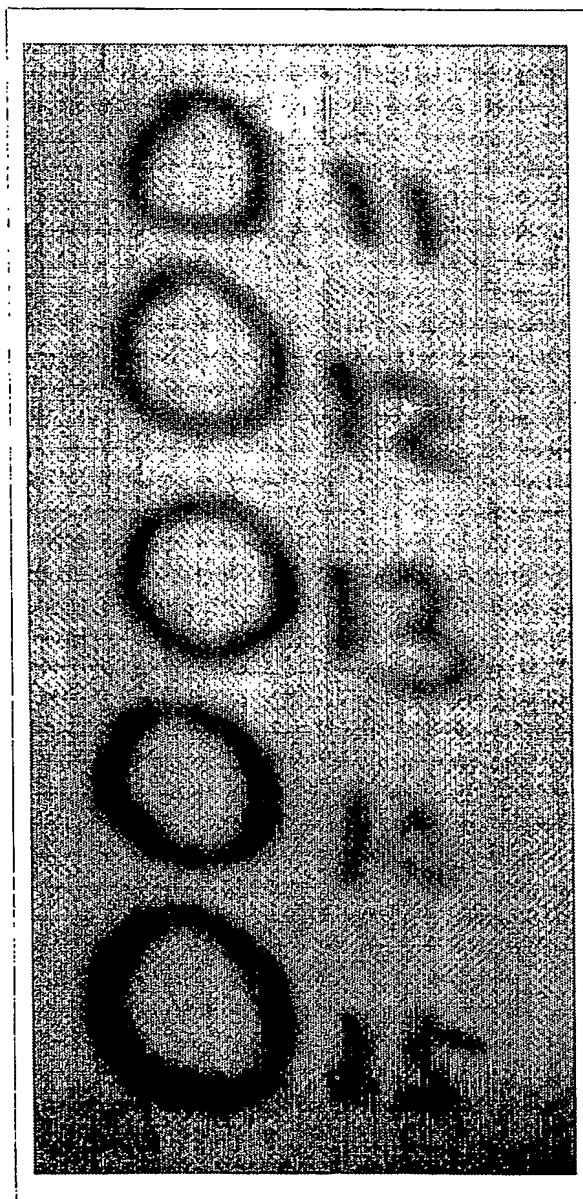


Fig.12

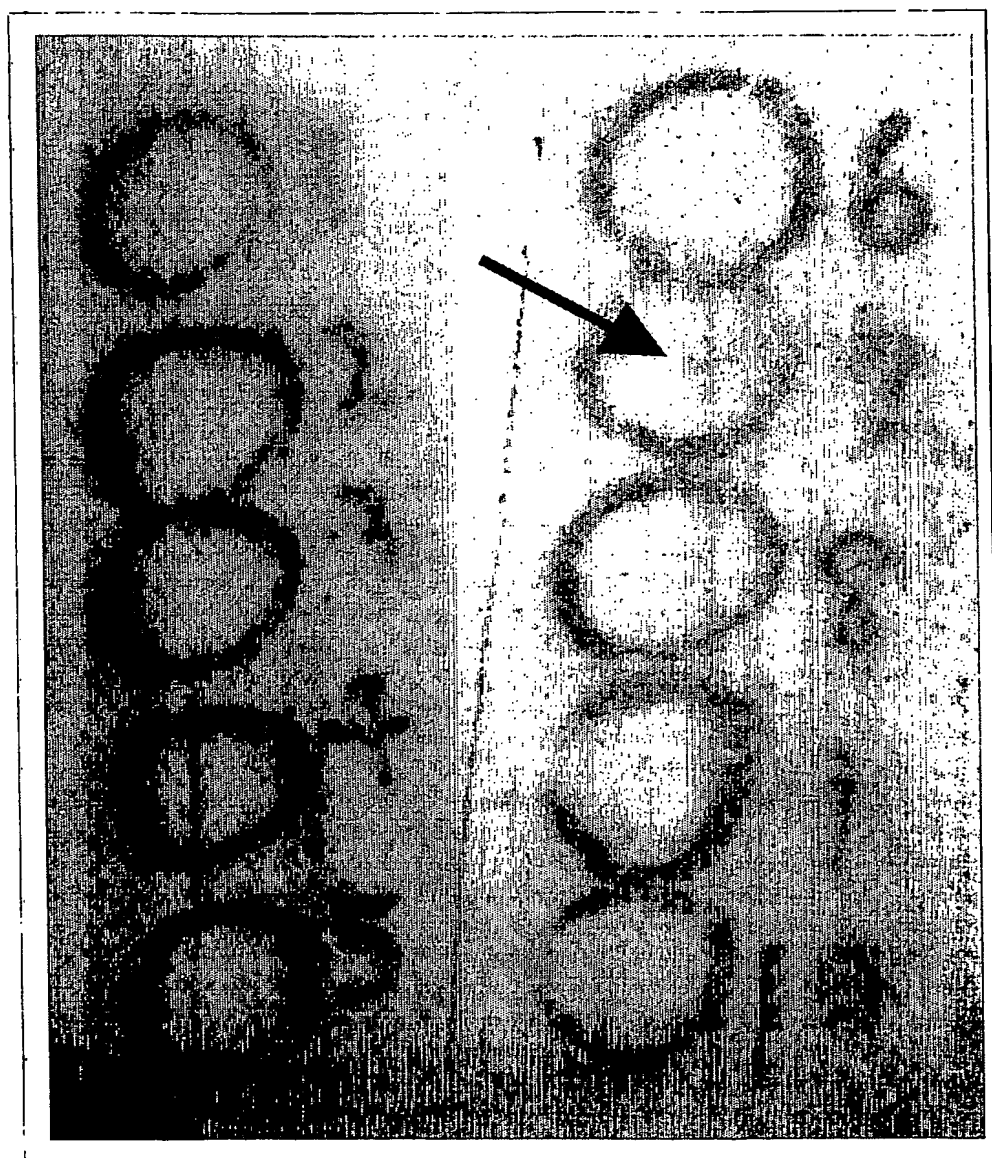


Fig.13

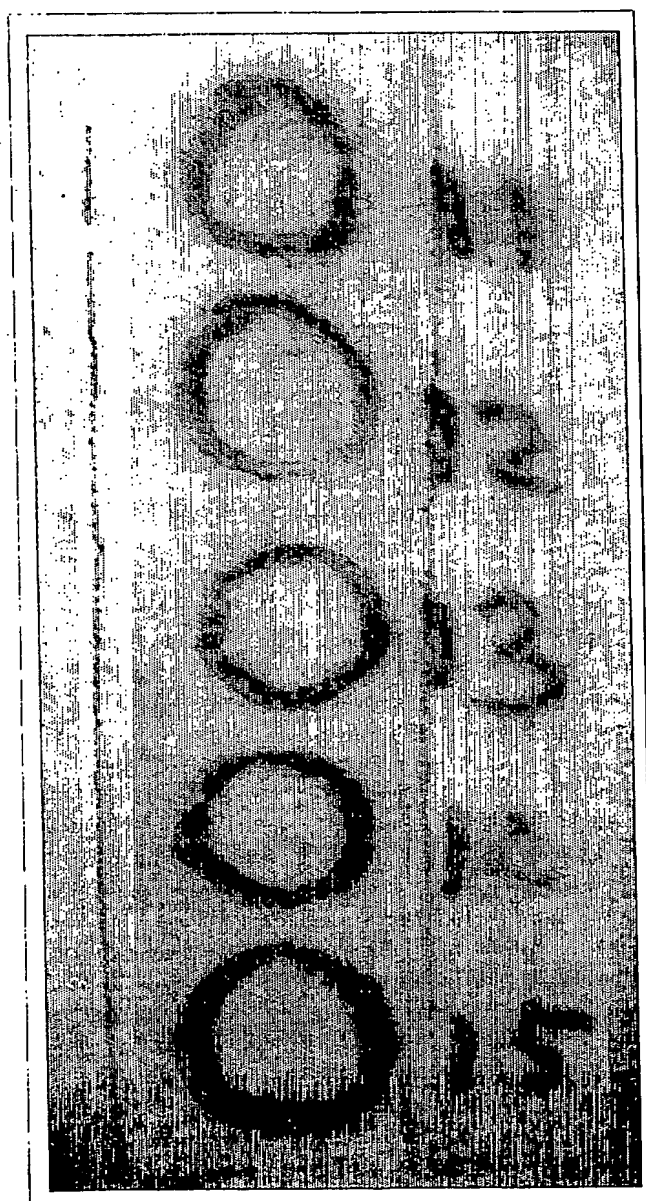


Fig.14

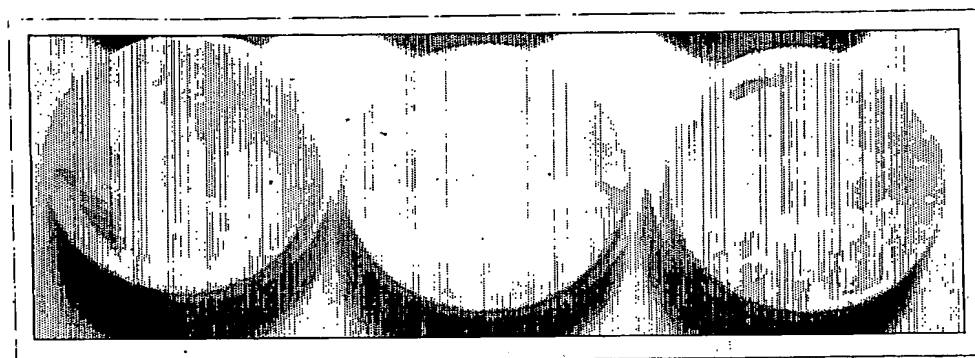


Fig.15

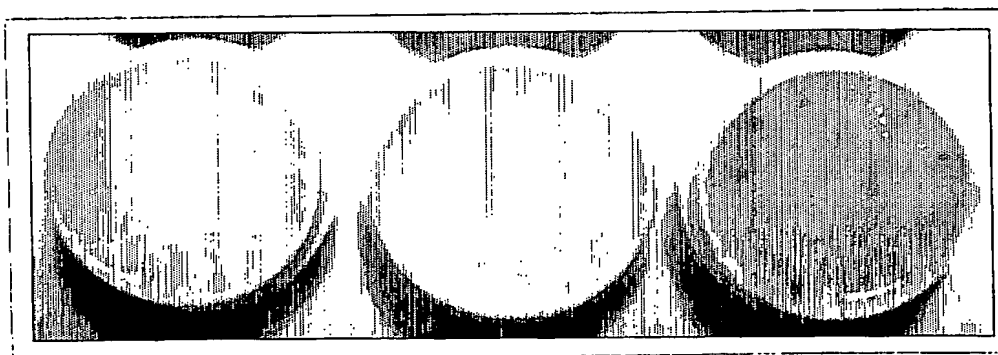


Fig.16

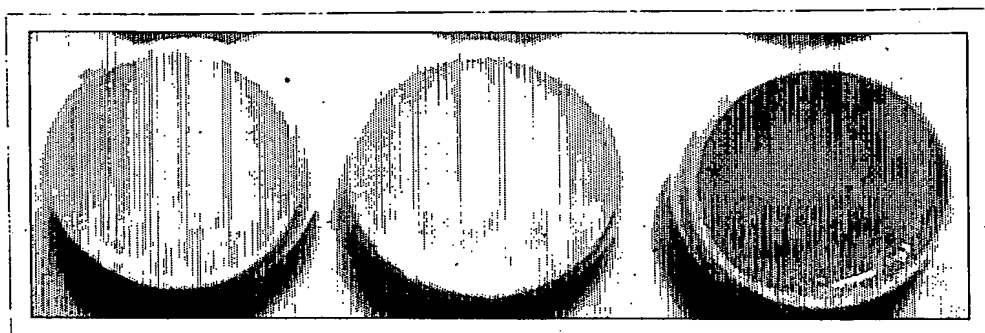


Fig.17

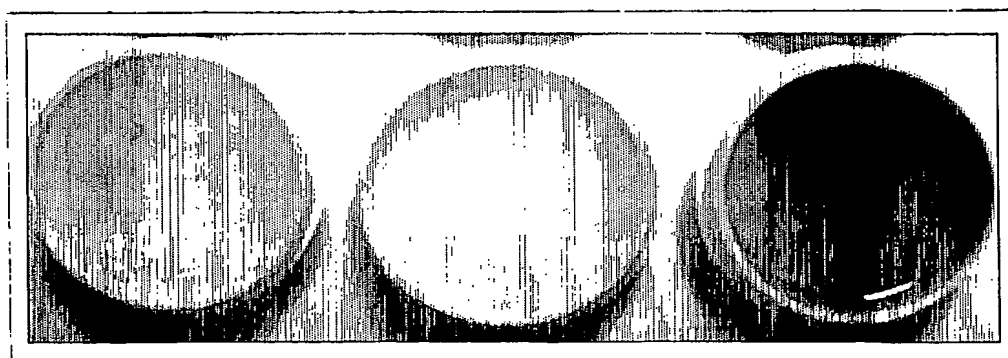


Fig.18

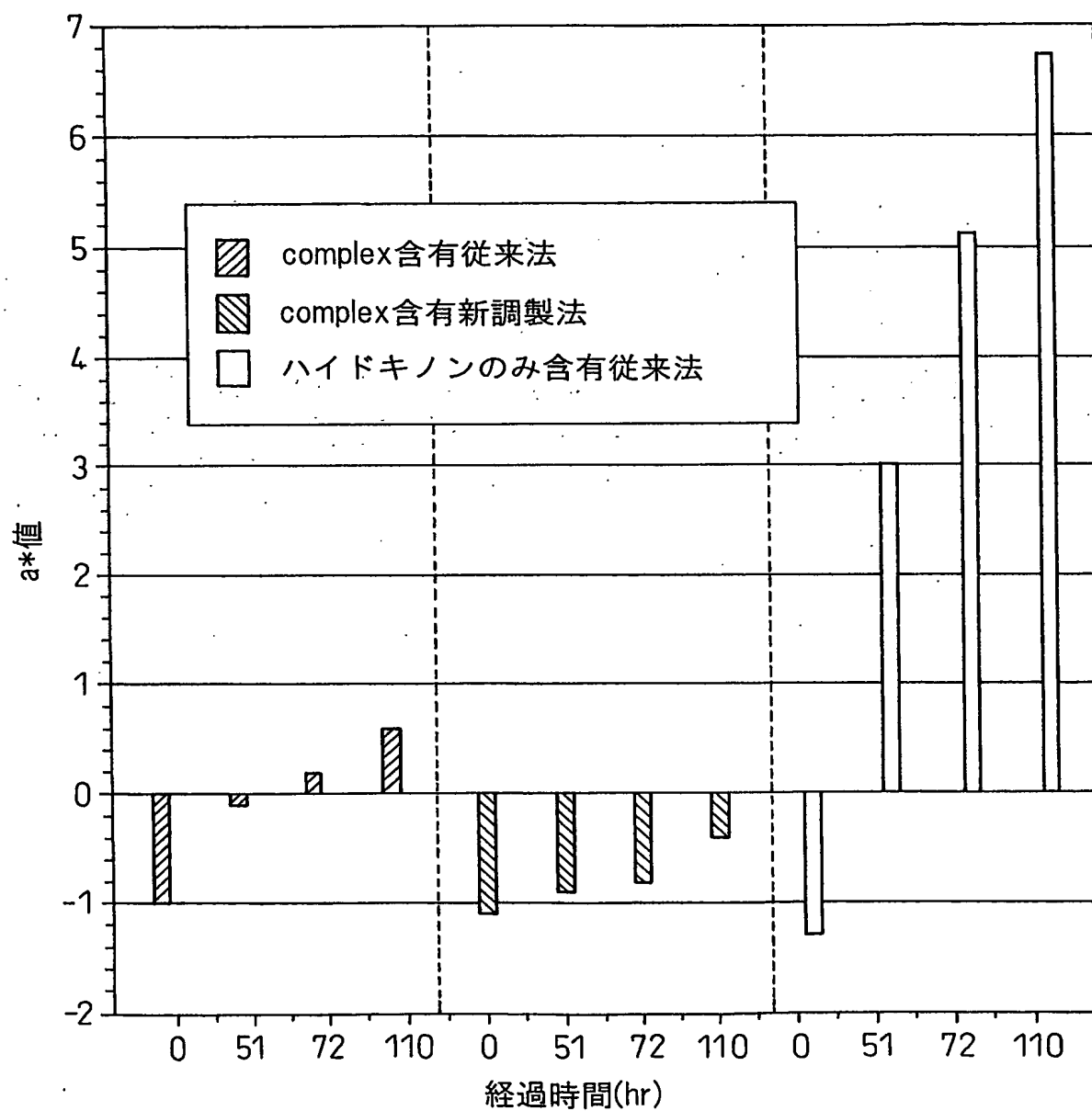


Fig.19

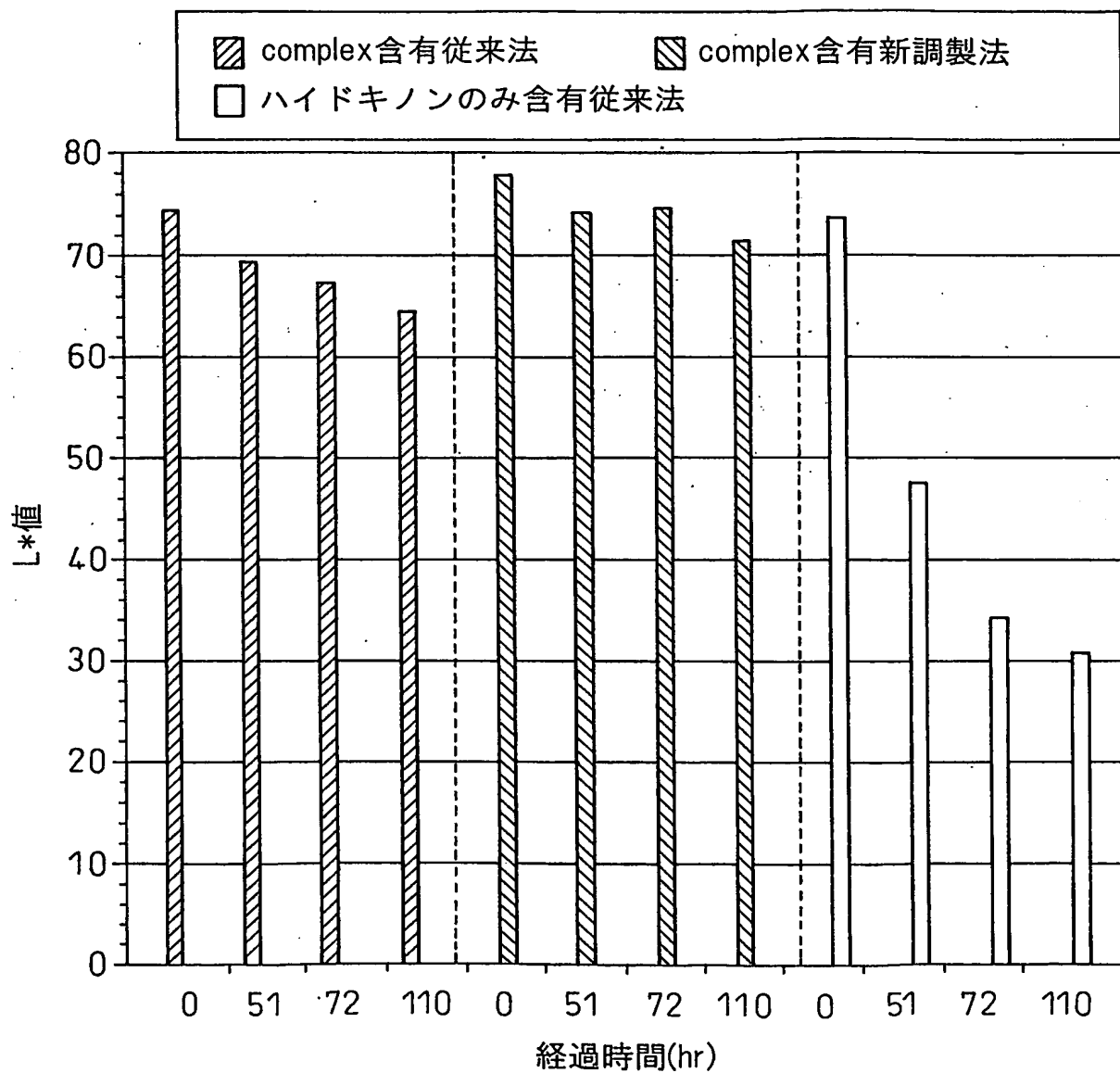


Fig.20

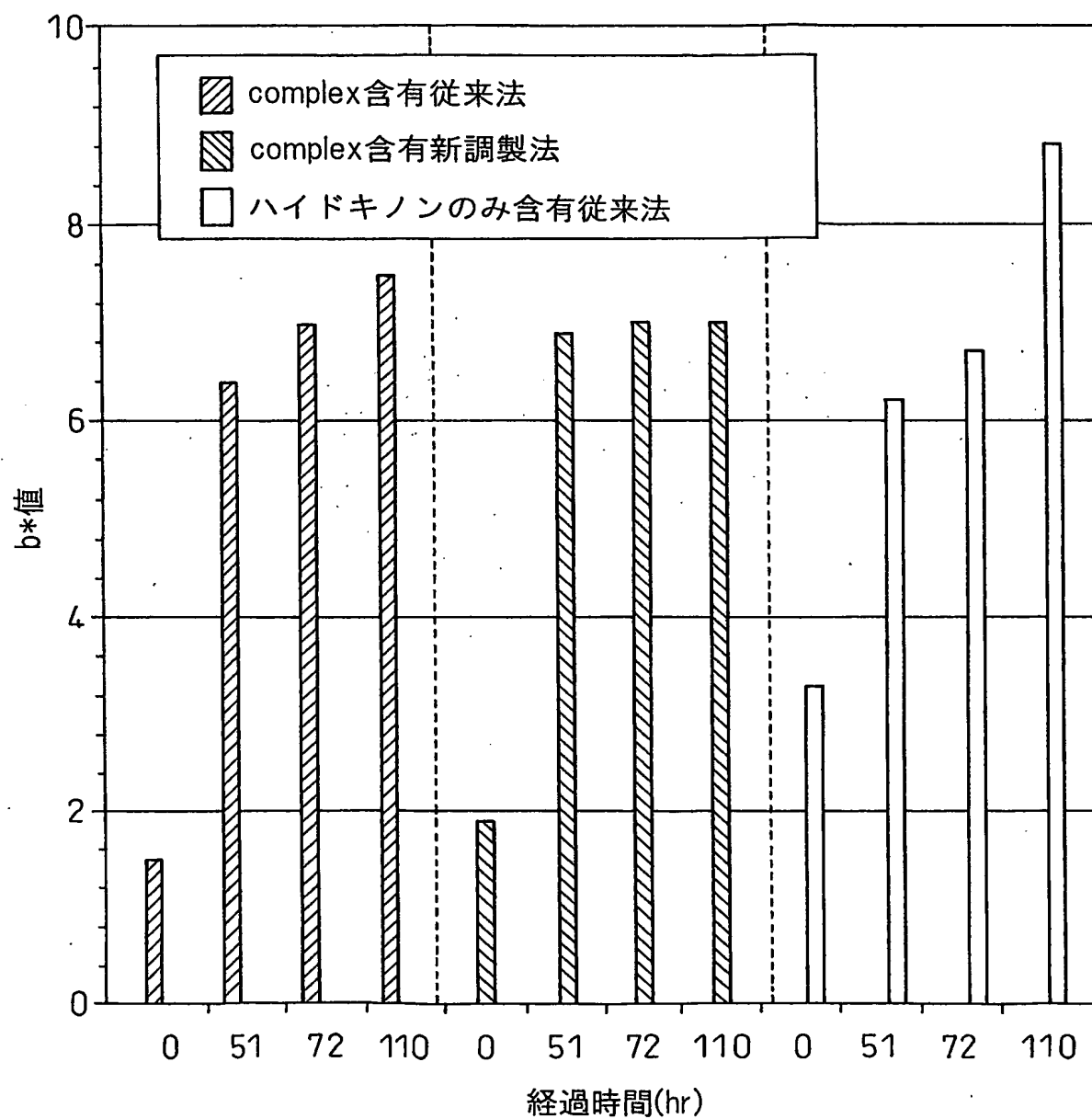


Fig.21

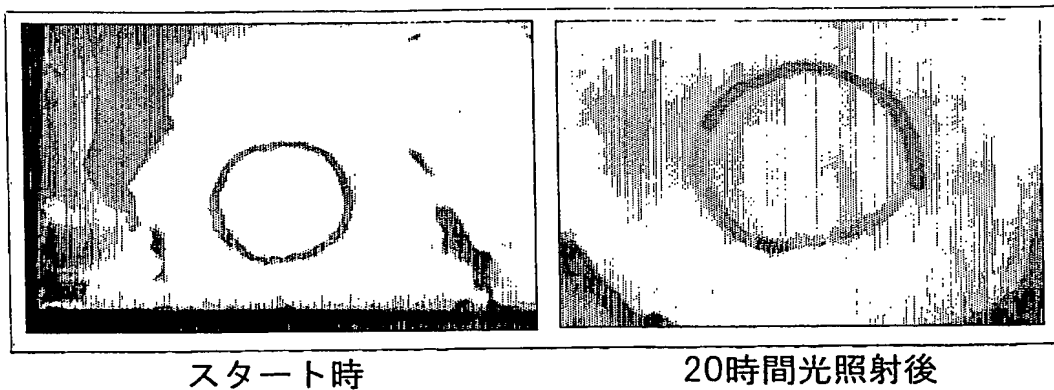


Fig.22

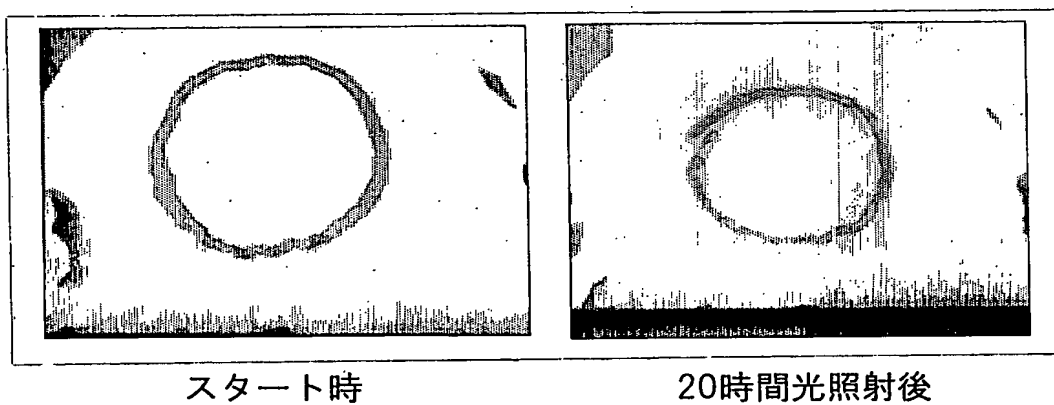


Fig.23

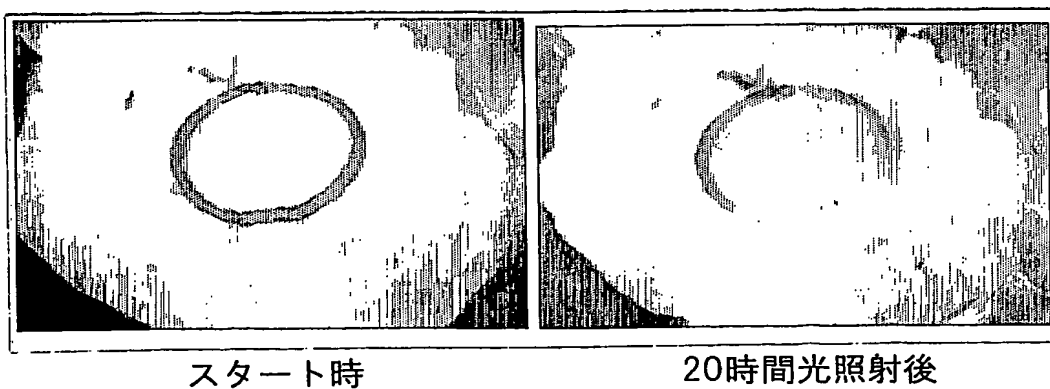


Fig.24

色差計値 sample	L*値 スタート時 → 20時間後	a*値 スタート時 → 20時間後	b*値 スタート時 → 20時間後
(1)complex配合 新調製使用クリーム	85.0 → 79.9	-0.4 → 4.2	4.8 → 6.6
(2)complex配合通常 乳化法使用クリーム	85.0 → 79.9	-0.4 → 4.8	5.0 → 9.7
(3)ハイドロキノ ンのみ配合通常乳化法 使用クリーム	85.2 → 77.7	3.0 → 6.3	5.2 → 12.0

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/11590

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61K7/48, 7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61K7/00-7/50

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI/L

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y A	JP 2001-302576 A (Zaidan Hojin Rikogaku Shinkokai), 31 October, 2001 (31.10.01), Claims; Par. Nos. [0001], [0003], [0018] (Family: none)	1-18 19-22
A	WO 01/91715 A2 (PENTAPHARM LTD.), 06 December, 2001 (06.12.01), Page 1, line 27 to page 2, line 5 & JP 2001-342110 A (Par. No. [0003]) & EP 1289489 A2 & US 2003/0198610 A1 & KR 2003020289 A	1-22

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 December, 2003 (05.12.03)

Date of mailing of the international search report
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP03/11590

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 9-77654 A (Shiseido Co., Ltd.), 25 March, 1997 (25.03.97), Claims & JP 3444571 B2	1-18 19-22
Y A	JP 63-246311 A (Shiseido Co., Ltd.), 13 October, 1988 (13.10.88), Claims & JP 95121854 B2	1-18 19-22
A	Nahoko IIMURA et al., Complex Formation between Cationic Surfactants and insoluble Drugs, Bull. Chem.Sco.Jpn., 1999, Vol.72, pages 2417 to 2422	1-22

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/48, 7/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K7/00-7/50

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI/L

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y A	JP 2001-302576 A (財団法人 理工学振興会) 2001. 10. 31 特許請求の範囲, [0001]、[0003]、[0018] (ファミリーなし)	1-18 19-22
A	WO 01/91715 A2 (PENTAPHARM LTD.) 2001. 12. 06 第1頁27行~第2頁5行 & JP 2001-342110 A ([0003]) & EP 1289489 A2 & US 2003/0198610 A1 & KR 2003020289 A	1-22

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 12. 03

国際調査報告の発送日

24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岡崎 美穂

4C

9166

電話番号 03-3581-1101 内線 3402

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y A	JP 9-77654 A (株式会社資生堂) 1997. 03. 25 特許請求の範囲 & JP 3444571 B2	1-18 19-22
Y A	JP 63-246311 A (株式会社資生堂) 1988. 10. 13 特許請求の範囲 & JP 95121854 B2	1-18 19-22
A	Nahoko IIMURA et al. Complex Formation between Cationic Surfactants and insoluble Drugs, Bull. Chem. Soc. Jpn.; 1999, Vol. 72, p2417-2422	1-22